

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : G01N 35/04	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/36787 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. Juli 1999 (22.07.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH99/00015 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. Januar 1999 (13.01.99) (30) Prioritätsdaten: 104/98 16. Januar 1998 (16.01.98) CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DISCOVERY TECHNOLOGIES AG [CH/CH]; Stadtweg 4, Postfach, CH-4310 Rheinfelden (CH). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BÜRGISSER, Ernst [CH/CH]; Marktgasse 10 B, CH-4310 Rheinfelden (CH). (74) Anwalt: FREI PATENTANWALTSBÜRO; Postfach 768, CH-8029 Zürich (CH).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR CONDUCTING A LARGE NUMBER OF IDENTICAL BIOLOGICAL/CHEMICAL TESTS ON THE MICROSCALE

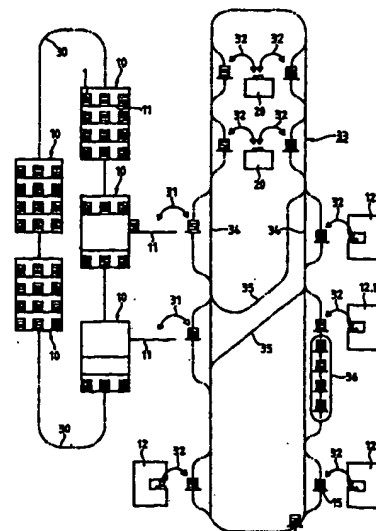
(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG VON GROSSEN ZAHLEN VON GLEICHEN BIOLOGISCH/CHEMISCHEN TESTS IN EINEM MIKROMASSSTAB

(57) Abstract

In order to conduct a large number of identical chemical/biological tests on a microscale using a large number of substances from substance libraries, said substances are inserted in the cavities of test plates and tested in the cavities, whereby the plates are treated in different treatment stations (12, 12.1, 20). The plates are stored in storage containers (10) in the form of plate stacks (1). Said plate stacks (1) are loaded and unloaded using stack manipulation means (31). The plate stacks are then loaded on a means of conveyance (12) and individually transported by said means of conveyance (12) to the treatment stations (12, 12.1, 20) on a rail system (33/34/35). The plates are separated from the stack for treatment once they have reached the treatment stations (12, 12.1, 20), after which they are once again placed in a plate stack (1). Each treatment station (12, 12.1, 20) comprises at least one plate separation element (32) to carry out this separation function. Each plate stack (1) has a plurality of plates stacked on top of each other and a cover plate. Advantageously, all stacks are substantially the same size.

(57) Zusammenfassung

Für die Durchführung von grossen Zahlen von gleichen chemisch/biologischen Tests in einem Mikromassstab an grossen Zahlen von Substanzen aus Substanzbibliotheken werden Substanzen in Kavitäten von Testplatten eingebracht und in diesen Kavitäten dem Test unterworfen, dadurch, dass die Platten in verschiedenen Behandlungsstationen (12, 12.1, 20) behandelt werden. Dabei werden die Platten als Plattenstapel (1) in Lagerbehältern (10) gelagert, werden Plattenstapel (1) durch Stapelmanipulierungsmittel (31) ein- und ausgelagert und auf Transportmittel (12) geladen und werden Plattenstapel (1) von den Transportmitteln (12) individuell auf einem Schienensystem (33/34/35) zu den Behandlungsstationen (12, 12.1, 20) transportiert. Die Platten werden nur in den Behandlungsstationen (12, 12.1, 20) für die Behandlung aus einem Plattenstapel (1) vereinzelt und werden nach der Behandlung wieder in einem Plattenstapel (1) positioniert. Für diese Vereinzelfunktion ist jeder Behandlungsstation (12, 12.1, 20) mindestens ein Plattenvereinzelmittel (32) zugeordnet. Jeder Plattenstapel (1) weist eine Mehrzahl von aufeinander gestapelten Platten und eine Deckplatte auf. Vorteilhafterweise sind alle Stapel im wesentlichen gleich gross.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidsschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

**VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG VON
GROSSEN ZAHLEN VON GLEICHEN BIOLOGISCH/CHEMISCHEN
TESTS IN EINEM MIKROMASSSTAB.**

Die Erfindung liegt auf dem Gebiete der automatisierten Mikroanalytik und betrifft ein Verfahren nach dem Oberbegriff des ersten, unabhängigen Patentanspruchs. Das Verfahren dient zur Durchführung von grossen Zahlen von gleichen biologisch/chemischen Tests (Testserien) in einem Mikromassstab.

- 5 Zur Durchführung derartiger Testserien kommen Substanzbibliotheken zur Anwendung und es werden alle oder ausgesuchte der in der Substanzbibliothek vorhandenen Substanzen demselben Test unterzogen. Das Verfahren kann auch zur Auslese von Substanzen aus einer Substanzbibliothek angewendet werden. Die Erfindung betrifft auch eine Vorrichtung nach dem Oberbegriff des entsprechenden, unabhängigen Patentanspruchs, welche Vorrichtung
- 10 zur Durchführung des Verfahrens dient.

- Substanzbibliotheken, beispielsweise Bibliotheken von synthetischen, organischen Molekülen, sind bekannt in Form von grossen Zahlen von Platten mit
- 15 je einer Mehrzahl von Kavitäten, wobei in jeder Kavität eine der Substanzen gelöst in einem Standardlösungsmittel eingebracht ist und zwar in einer Menge, die für eine grosse Zahl von Mikrotests ausreicht. Im folgenden werden Platten mit derart grossen Substanzmengen "Bibliotheksplatten" genannt. Zur

Durchführung einer Testserie werden ausgehend von Bibliotheksplatten "Testplatten" hergestellt, indem aus Kavitäten der Bibliotheksplatten Testmengen der Substanzen entnommen und in leere Kavitäten von anderen Platten eingebracht werden. Dabei werden Testplatten mit je nur einer Substanz pro Kavität und auch Testplatten mit Substanzgemischen in den Kavitäten hergestellt. Sowohl Bibliotheksplatten wie auch Testplatten sind über längere Zeiträume lagerbar, wenn durch entsprechende Mittel dafür gesorgt wird, dass Kontakt mit Luftsauerstoff verhindert oder mindestens stark eingeschränkt wird.

10

Mit Hilfe von Testserien an Substanzen aus Substanzbibliotheken werden beispielsweise Substanzen gesucht, die eine spezifische pharmakologische Wirkung haben. Für die Durchführung der Tests wird üblicherweise jede Testplatte für eine Mehrzahl von aufeinanderfolgenden Behandlungsschritten an einer Mehrzahl von Behandlungsstationen behandelt. Eine derartige Behandlung besteht beispielsweise aus den folgenden Schritten: Zugabe von einem oder mehreren flüssigen Reagentien zur Auslösung einer Reaktion mit der zu testenden Substanz; Inkubation in einer vorgegebenen Atmosphäre bei vorgegebener Temperatur während einer vorgegebenen Zeit; Zugabe weiterer flüssiger Reagentien zum Stoppen der Reaktion und/oder für eine Farbreaktion; Messung einer spezifischen Eigenschaft des Reaktionsgemisches (Farbe, Fluoreszenz, radioaktive Strahlung etc.). Es kann auch ein Schritt zur Auftrennung des Reaktionsgemisches (z.B. Filtrierung oder Zentrifugierung) und zur Entfernung eines Teils des Reaktionsgemisches vorgesehen sein.

25

Zur Durchführung der oben beschriebenen Testserien kommen üblicherweise genormte Platten mit beispielsweise 96 (8 x 12) Kavitäten (Mikrotestplatten) zur Anwendung, welche Platten normalerweise Mittel aufweisen, die Stapel von derartigen Platten stabilisieren (beispielsweise ein wulstartiger Rand auf der Plattenoberseite und eine entsprechende Rille auf der Plattenunterseite).

30

Die für die Beschickung der Platten mit den zu testenden Substanzen und für die Durchführung der Testserien notwendigen Behandlungsstationen wie auch die Mittel zum Transport der Platten von einer Behandlungsstation zur nächsten werden von einer zentralen Steuerung gesteuert. Der Behandlungsweg von einer ersten Behandlungsstation zu einer letzten Behandlungsstation, den
5 jede Platte für einen Test zurückzulegen hat, kann für verschiedene Tests verschieden sein. Üblicherweise folgen die Platten einander auf dem Behandlungsweg, derart, dass immer eine Mehrzahl von Platten auf dem Behandlungsweg unterwegs ist.

10

Der Transport der einzelnen Platten aus einem Lager zu einer ersten und zu folgenden Behandlungsstationen und gegebenenfalls zurück in ein Lager wird üblicherweise mit einem steuerbaren Roboterarm durchgeführt, in dessen
15 Reichweite alle Behandlungsstationen und Lagerbehälter angeordnet sind. Dieser Roboterarm, durch den alle sich auf dem Behandlungswege befindlichen Platten zu transportieren sind, führt pro Zeiteinheit eine sehr hohe Anzahl von verschiedenen Transportschritten aus, wobei er mit jedem derartigen Transportschritt eine Platte über ein Teilstück des Behandlungsweges, beispielsweise von einer Behandlungsstation zur nächsten transportiert. Es ist
20 offensichtlich, dass der Roboterarm sehr komplizierte Bewegungsabfolgen zu durchlaufen hat und dass er zwischen den eigentlichen Transportschritten auch eine grosse Zahl von Leerbewegungen (ohne Platte) ausführen muss. Es zeigt sich denn auch, dass der Roboterarm dasjenige Glied eines Testsystems
25 ist, das dem Plattendurchsatz pro Zeiteinheit eine obere Grenze aufzwingt.

Die Anzahl der Substanzen, die eine der beschriebenen Substanzbibliotheken enthalten muss, um für umfassende Tests genügend zu sein, ist sehr gross und
30 wächst dauernd. Substanzbibliotheken mit mehreren Hunderttausend Substanzen sind gebräuchlich und werden weiter erweitert. Mit den Bibliotheken

wachsen auch die Zahlen von Tests in einer Testserie, wodurch es immer wichtiger wird, Testsysteme mit einem möglichst hohen Plattendurchsatz zur Verfügung zu haben, damit derartig grosse Testserien noch in einem vertretbaren Zeitraum durchgeführt werden können. Es besteht ein Bedürfnis nach
5 Mitteln und Wegen, mit denen die Leistungsfähigkeit von Verfahren und Vorrichtungen zur Durchführung von Testserien nicht nur graduell vergrössert sondern in eine andere Grössenordnung gehoben werden kann.

10 Die Erfindung stellt sich aus diesem Grunde die Aufgabe, ein Verfahren und eine Vorrichtung aufzuzeigen, mit denen in gleichen Zeiträumen bedeutend mehr Tests durchführbar sind, als dies mit den herkömmlichen Verfahren und Vorrichtungen möglich ist, und zwar ohne wesentliche Aufstockung an Appa-
15 raturen (Behandlungsstationen). Mit dem erfindungsgemässen Verfahren und der erfindungsgemässen Vorrichtung soll es möglich werden, unter Verwendung von bekannten Mikrotestplatten mit 96 Kavitäten ohne Parallelschaltungen Leistungen in der Grössenordnung von 100'000 Tests pro Tag durchzuführen. Das Verfahren und die Vorrichtung sollen aber nicht an diese spezifischen Platten gebunden sein, sodass durch Verwendung von Platten mit mehr
20 Kavitäten weitere Leistungssteigerungen erreichbar sind. Das Verfahren soll mit bekannten Behandlungsstationen durchführbar sein.

Die Grundidee des erfindungsgemässen Verfahrens besteht im wesentlichen
25 darin, nicht wie bis anhin einzelne Platten sondern Plattenstapel zu handhaben, wobei alle Plattenstapel vorteilhafterweise dieselbe Grösse haben, das heisst immer dieselbe Anzahl von Platten aufweisen. Nach dem erfindungsgemässen Verfahren werden alle Platten (Testplatten, leere Platten und Bibliotheksplatten) in solchen Stapeln gelagert, werden Platten in Plattenstapeln
30 manipuliert und werden Platten in Plattenstapeln transportiert. Nur für die Behandlung in den Behandlungsstationen werden Platten aus Stapeln verein-

zelt, als Einzelplatten behandelt und nach der Behandlung wieder in Stapel eingefügt. Durch ein derartiges Stapelmanagement lässt sich die Bewegung der Platten auf dem Behandlungsweg gegenüber dem bekannten Einzelplattenmanagement vereinfachen und beschleunigen und dadurch der Plattendurchsatz bedeutend erhöhen.

Ein Plattenstapel umfasst beispielsweise zehn Platten, wobei jede Platte die untere abdeckt und zuoberst auf dem Stapel zur Abdeckung der obersten Platte eine Deckplatte ohne andere Funktion angeordnet ist. Dadurch, dass die Platten während der meisten Zeit, die sie für einen Test unterwegs sind, in einem Plattenstapel eingeordnet sind, in dem sie von einer oberen Platte abgedeckt sind, erübrigt sich ein Abdecken der einzelnen Platten, was einen weiteren Vorteil des erfindungsgemässen Verfahrens darstellt.

15

Zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens werden eine Mehrzahl von Behandlungsstationen vorgesehen, die jede mit mindestens einem Plattenvereinzelungsmittel ausgerüstet ist, das heisst mit einem Mittel, mit dem eine Platte aus einem Plattenstapel entnommen, in einer Behandlungsposition positioniert und nach der Behandlung wieder in einem Stapel eingeordnet werden kann. Ferner werden eine Mehrzahl von Transportmitteln vorgesehen, mit denen je mindestens ein Plattenstapel individuell auf einem Behandlungsweg transportierbar ist, und Stapelmanipulierungsmittel, mit denen Plattenstapel aus Lagerbehältern entnommen und auf Transportmittel geladen und von Transportmitteln entfernt und wieder eingelagert werden können. Die erfindungsgemässe Vorrichtung, die im wesentlichen aus Behandlungsstationen mit Plattenvereinzelungsmitteln, Stapeltransportmitteln, Lagerbehältern und Stapelmanipulierungsmitteln besteht, wird in derselben Art, wie dies für Vorrichtungen mit Plattenmanagement üblich ist, von einem zentralen Rechner gesteuert, sodass die Durchführung von Testserien voll automatisiert abläuft.

30

Es zeigt sich, dass es vorteilhaft ist, wenn jede spezifische Platte in einem spezifischen Stapel einen gleichbleibenden Platz hat, an den sie nach jeder Vereinzelung wieder zurückgebracht wird. Es zeigt sich auch, dass es in derselben Art vorteilhaft ist, wenn jeder spezifische Stapel von mehrfach benötigten Platten (Bibliotheksplatten) für die Lagerung in einem Lagerbehälter einen gleichbleibenden Lagerplatz hat, an den der Stapel immer wieder zurückgebracht wird. Damit unter dieser Bedingung Testserien ohne Einbusse von Freiheitsgraden gegenüber dem Einzelplattenmanagement durchführbar sind, sind die Plattenvereinzelungsmittel derart auszugestalten, dass sie aus einem Stapel jede beliebige Platte entnehmen und wieder an ihrem Platz positionieren können. Ferner sind Lagerbehälter und Stapelmanipulierungsmittel derart auszugestalten, dass jeder gelagerte Stapel aus- oder eingelagert werden kann, unabhängig davon, welche anderen Stapel eingelagert sind.

15

Die Bedingung des im wesentlichen unveränderbaren Plattenplatzes im Stapel und des unveränderbaren Stapel-Lagerplatzes ist aber für das erfindungsgemässe Verfahren nicht zwingend. Mit Hilfe einer entsprechend aufwendigen, softwaremässigen Verwaltung ist es auch möglich, Platten und Stapel in einer sich dauernd ändernden "Unordnung" zu jedem Zeitpunkt zu lokalisieren und einer Behandlung zuzuführen.

20

Auf jeden Fall sind die Lagerbehälter derart auszugestalten, dass ein arbiträrer Zugriff auf Stapel möglich ist, derart, dass für die Beschickung von Platten mit Substanzen und für die Durchführung von Tests die Auswahl von Plattenstapeln aus einem Lagerbehälter absolut frei und von der Lagerordnung absolut unabhängig ist. Dies gilt im Bereiche der Lagerung nicht für einzelne Platten. Ist beispielsweise nur eine Platte aus einem Stapel zu behandeln, wird der ganze Stapel ausgelagert und transportiert und wird an den Behandlungs-

30

stationen nur die zu behandelnde Platte vereinzelt. Das heisst mit anderen Worten, dass für die Ein- und Auslagerung ein arbiträrer Zugriff auf einzelne Stapel gewährleistet sein muss, für die Plattenvereinzelung ein arbiträrer Zugriff auf einzelne Platten.

5

Für die Lagerung der Plattenstapel werden beispielsweise Lagerbehälter verwendet mit ausziehbaren Tablaren, auf denen die Plattenstapel voneinander beabstandet positioniert sind, derart, dass mit Hilfe eines Stapelmanipuliermittels, das einen entsprechenden Greifer aufweist, von oben jeder Stapel von einem ausgezogenen Tablar entnehmbar und/oder auf einem solchen an einer freien Stelle auf dem Tablar positionierbar ist. Zum Transport der Stapel sind beispielsweise auf einem Schienensystem mit steuerbaren Weichen bewegbare, individuelle Stapeltransportmittel vorgesehen, die durch das Stapelmanipuliermittel mit je mindestens einem Stapel beladen werden und auf einem für eine bestimmte Testserie vorgegebenen Pfad eine vorgegebene Sequenz von Behandlungsstationen anfahren.

10

15

20 Das erfindungsgemässe Verfahren und die erfindungsgemässe Vorrichtung werden anhand der folgenden Figuren im Detail beschrieben. Dabei zeigen:

Figur 1 ein beispielhafter Plattenstapel, wie er im erfindungsgemässen Verfahren zur Anwendung kommt;

25

Figur 2 eine schematische Darstellung einer Testdurchführung nach dem erfindungsgemässen Verfahren;

Figur 3 eine schematische Darstellung der Herstellung von Testplatten aus Bibliotheksplatten oder von einer weiteren Generation von Biblio-

30

theksplatten aus einer bestehenden Generation von Bibliotheksplatten nach dem erfindungsgemässen Verfahren;

5 **Figur 4** eine schematische Darstellung einer beispielhaften Ausführungsform der erfindungsgemässen Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens.

Figur 5 ein Schema einer beispielhaften Ausführungsform eines Plattenvereinzelungsmittels;

10

Figur 6 ein Detail des Plattenvereinzelungsmittels.

15 **Figur 1** zeigt einen Stapel 1 von Platten 2 mit Kavitäten 3, wie er in dem erfindungsgemässen Verfahren zur Anwendung kommt. Zuoberst trägt der Stapel 1 eine Deckplatte 4, die, wie dargestellt, keine Kavitäten aufweist oder leere Kavitäten und deren einzige Funktion darin besteht, die Kavitäten der zweitobersten Platte abzudecken. Die Deckfunktion für alle anderen Platten des Stapels wird jeweils von der im Stapel darüberliegenden Platte übernommen.
20

Die Platten 2 besitzen an ihren Oberseiten und an ihren Unterseiten aufeinander abgestimmte Stapelmittel, beispielsweise wulstartige Ränder 5 auf der
25 Oberseite und entsprechende Rillen (nicht dargestellt) auf der Unterseite, sodass der Stapel relativ stabil ist. Vorteilhafterweise sind auch auf Oberflächen 6, auf denen Stapel positioniert werden, also beispielsweise Tablare von Lagerbehältern, Auflageflächen von Transportmitteln und Behandlungspositionen von Behandlungsstationen mit denselben Stapelmitteln ausgerüstet, sodass
30 die Stapel einfach und genau in definitiven Positionen positionierbar sind. Es ist auch vorstellbar, dass die unterste Platte jedes Stapels für die Positionie-

rung andere mit entsprechenden Mitteln einer Auflagefläche kooperierende Positionierungsmittel aufweist oder dass jeder Stapel für diese Funktion eine spezifische, wie die Deckplatte keiner anderen Funktion dienende, unterste Positionierplatte aufweist.

5

Figur 2 zeigt als sehr schematische Darstellung eine beispielhafte Testdurchführung nach dem erfindungsgemässen Verfahren. In aufeinanderfolgenden Phasen a bis i sind mit Pfeilen die durchzuführenden Stapel- bzw. Plattenbewegungen dargestellt, wobei Gruppen von Phasen gegebenenfalls wiederholt werden. Die einzelnen Phasen sind:

10

a ein Stapel 1 von Testplatten ist mit anderen Testplattenstapeln in einem Lagerbehälter 10 mit Tablaren 11 gelagert. Um die in den Kavitäten der Testplatten des Stapels 1 vorhandenen Testsubstanzen zu testen wird der Lagerbehälter 10 geöffnet und das Tablar 11 ausgezogen;

15

b der Stapel 1 wird von einem Stapelmanipulierungsmittel (nicht dargestellt) erfasst und vom Tablar 11 gehoben;

20

c der Stapel 1 wird auf ein Transportmittel 12 geladen und zu einer Behandlungsstation 12 transportiert;

25

d eine Platte des Stapels 1 (beispielsweise diejenige direkt unter der Deckplatte) wird mit Hilfe eines Plattenvereinzelungsmittels (nicht dargestellt) in der Behandlungsposition 13 der Behandlungsstation 12 positioniert und wird behandelt;

30

e die Platte wird mit Hilfe des Plattenvereinzelungsmittels (nicht dargestellt) von der Behandlungsposition entfernt und wird wieder im Stapel 1 positioniert;

die Schritte d und e werden gegebenenfalls für weitere Platten des Stapels 1 wiederholt;

f der Stapel 1 wird weitertransportiert;

5

die Schritte d, e und f werden gegebenenfalls an einer nächsten Behandlungsstation wiederholt;

g der Stapel wird zum Lagerbehälter 10 zurück transportiert und durch das Stapelmanipulierungsmittel (nicht dargestellt) wieder auf dem Tablar 11 positioniert;

10

h das Tablar 11 wird in den Lagerbehälter 10 eingeschoben;

15 i der Lagerbehälter 10 wird geschlossen.

Die Figur 2 veranschaulicht den Behandlungsweg nur eines Stapels 1. Bei der Durchführung einer Testserie sind nun aber eine Mehrzahl von Stapeln aufeinander folgend auf dem Behandlungsweg unterwegs, derart, dass aus dem Lagerbehälter oder sogar aus einer Mehrzahl von Lagerbehältern dauernd Stapel ausgelagert und andere wieder eingelagert werden, und derart, dass in den Behandlungsstationen Platten von einem Stapel nach dem anderen behandelt werden, wobei die beladenen Transportmittel vor Behandlungsstationen auch gepuffert werden können. Nach dem Entladen eines Transportmittels wird dieses aus dem gleichen oder aus einem anderen Lagerbehälter wieder beladen.

30 Figur 3 zeigt in derselben schematischen Art wie die Figur 2 eine Behandlung, in der immer zwei Platten bzw. zwei Plattenstapel involviert sind, bei-

- spielsweise eine Herstellung von Bibliotheksplatten (weitere Generation) auf denen eine Auswahl von Substanzen aus einer Mutterbibliothek aufgebracht werden oder eine Herstellung von Testplatten mit Hilfe von Bibliotheksplatten. Die Auslagerung und Einlagerung der Plattenstapel ist nicht dargestellt.
- 5 Sie läuft gleich ab, wie dies im Zusammenhang mit der Figur 2 bereits beschrieben wurde.

Figur 3 zeigt in aufeinanderfolgenden Phasen k bis p mit Pfeilen die durch-

10 zuführenden Stapel- und Plattenbewegungen:

- k ein Stapel 1.1 von Bibliotheksplatten und ein Stapel 1.2 von leeren Platten werden je auf einem Transportmittel 12 zu einer Behandlungsstation 20 transportiert, welche Behandlungsstation 20 ausgerüstet ist zur Entnahme von Flüssigkeit aus Kavitäten und zur Zugabe von Flüssigkeit zu Kavitäten (liquid handling station) und welche Behandlungsstation 20 mit zwei Plattenvereinzelungsmitteln (nicht dargestellt) ausgerüstet ist;
- 15
- l eine Bibliotheksplatte wird aus dem Stapel 1.1 entnommen und in Behandlungsposition gebracht und aus mindestens einer Kavität wird Substanz entnommen;
- 20
- m die Bibliotheksplatte wird wieder im Stapel 1.1 positioniert;
- 25
- n eine leere Platte wird aus dem Stapel 1.2 entnommen und in Behandlungsposition gebracht und die mindestens eine der Bibliotheksplatte entnommene Substanz wird in eine Kavität eingebracht, sodass aus der leeren Platte eine Testplatte oder eine weitere Bibliotheksplatte entsteht;
- 30
- o die Testplatte wird wieder im Stapel 1.2 positioniert;

die Schritte l bis o werden gegebenenfalls mit weiteren Platten aus dem Stapel 1.1 und/oder aus dem Stapel 1.2 wiederholt;

- 5 p die Stapel werden weg transportiert, wobei der Stapel 1.1 beispielsweise wieder eingelagert wird und der Stapel 1.2 auf einem Behandlungsweg direkt behandelt oder ebenfalls wieder eingelagert wird.

10 Die Figur 3 könnte den Eindruck erwecken, dass die Bewegungen der Stapel 1.1 und 1.2 simultan sind. Dies ist in keiner Weise eine Bedingung für das erfindungsgemässe Verfahren. Werden beispielsweise Bibliotheksplatten einer zweiten Generation oder Testplatten erstellt, die nur eine Auswahl von Substanzen einer Mutterbibliothek enthalten, werden beispielsweise Substanzen von mehreren Mutterbibliotheksplatten auf nur eine leere Platte aufgebracht
15 und die Stapelbewegungen zur Behandlungsstation und von ihr weg sind in keiner Weise simultan.

20 Figur 4 zeigt wiederum in einer sehr schematischen Darstellung eine beispielhafte Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens, wie es im Zusammenhang mit den Figuren 1 bis 3 beschrieben wurde. Die Vorrichtung weist einen links dargestellten Lagerbereich und einen rechts dargestellten Behandlungsbereich auf.

25 Im Lagerbereich sind eine Mehrzahl von Lagerbehältern 10 mit ausziehbaren Tablaren vorgesehen, die beispielsweise auf einer Schiene 30 (strichpunktierte Linie) wahlweise in den Bereich eines Stapelmanipuliermittels 31 bewegbar sind. Das Stapelmanipuliermittel ist als den Lagerbereich mit dem Behandlungsbereich verbindender Doppelpfeil dargestellt. Es wird vorteilhafterweise
30 mehr als ein Stapelmanipuliermittel 31 (beispielsweise zwei) vorgesehen,

derart, dass gleichzeitig Platten aus mehreren Lagerbehältern behandelbar sind, ohne dass die Lagerbehälter bewegt werden müssen. An den Stellen der Stapelmanipuliermittel 31 sind auch Mittel zum Öffnen der Lagerbehälter 10 und zum Ausziehen der Tablare 11 vorzusehen.

5

Der Behandlungsbereich weist eine Mehrzahl von Behandlungsstationen 12 mit einem Plattenvereinzelungsmittel 32 und Behandlungsstationen 20 mit zwei oder mehreren Plattenvereinzelungsmitteln 32 auf. Die Plattenvereinzelungsmittel sind dargestellt als Doppelpfeile, die ein Stapeltransportsystem mit Behandlungsstationen 12 oder 20 verbinden. Das Stapeltransportsystem besteht aus einem Schienensystem 33 (strichpunktierte Linien) mit Verzweigungen, an denen steuerbare Weichen vorgesehen sind. Das Schienensystem ist vorteilhafterweise in sich geschlossen und führt in den Bereich der Stapelmanipuliermittel 31 und der Plattenvereinzelungsmittel 32, wobei diese Bereiche alle vorteilhafterweise auf je einem Bypass 34 bypassierbar sind.

Auf dem Schienensystem sind Stapeltransportmittel 12 individuell bewegbar. Das Schienensystem kann nur in einer Richtung befahrbar sein (beispielsweise im Uhrzeigersinn), wobei mögliche Behandlungswege sich durch Bypassieren von Behandlungsstationen unterscheiden. Das Schienensystem kann aber auch Querverbindungen 35 aufweisen und in zwei Richtungen befahrbare Bereiche haben, derart, dass beispielsweise Behandlungswege mit verschiedenen Behandlungssequenzen oder eine abgekürzte Rückführung von Stapeln (Bibliotheksplatten) möglich werden.

Die meisten durchzuführenden Tests beinhalten, wie bereits eingangs erwähnt, eine Inkubation in einer vorgegebenen Atmosphäre und bei einer vorgegebenen Temperatur. Im erfindungsgemässen Verfahren ist es besonders vorteil-

30

haft, die Platten in Stapeln zu inkubieren. Ein Plattenstapel stellt aber eine relativ grosse Masse dar, in der verschiedene Positionen mit sehr verschiedenen Verzögerungen eine Solltemperatur erreichen, wenn der Stapel in eine Umgebung der Solltemperatur gebracht wird. Aus diesem Grunde wird vorgeschlagen, der Inkubation im Stapel eine Vorwärmung vorzuschalten, für die Platten vereinzelt und in der vereinzelte Platten nacheinander beispielsweise durch kurzes Positionieren auf einer Metallplatte mit Solltemperatur vorgewärmt werden. Die vorgewärmten Platten werden wieder in den Stapel eingebracht und dieser wird in den Inkubator gefördert. Der Inkubator ist vorteilhafterweise ein Durchlaufgerät, durch das mindestens ein Schienenteil des Transportsystems führt.

In der Figur 4 ist eine der Behandlungsstationen als Vorwärmstation (12.1) ausgerüstet und es ist ihr ein Durchlaufinkubator 36 nachgeschaltet, der von einer Mehrzahl von Stapeln auf Transportmitteln mit einer derartigen Geschwindigkeit durchlaufen wird, dass die Stapel den Ausgang erreichen, wenn für sie die vorgegebene Inkubationszeit abgelaufen ist.

20

Es ist auch eine Behandlungsstation zur Vorwärmung oder Inkubation vorstellbar, der an einer Eingangsstelle und an einer Ausgangsstelle je ein Vereinzelungsmittel zugeordnet ist und die ein internes Plattentransportmittel von der Eingangsstelle zur Ausgangsstelle aufweist. Platten werden vom ersten Vereinzelungsmittel einzeln der Eingangsstelle zugeführt, von der Eingangsstelle zur Ausgangsstelle transportiert und dabei vorgewärmt oder inkubiert und werden dann vom zweiten Vereinzelungsmittel einzeln an der Ausgangsstelle in Empfang genommen und wieder zu einem Stapel aufgestapelt.

30

Figur 5 zeigt ein Schema einer beispielhaften Ausführungsform des Plattenvereinzelungsmittels, das in Figur 4 schematisch mit einem Doppelpfeil dargestellt und mit 32 bezeichnet ist und das in der erfindungsgemässen Vorrichtung zur Anwendung kommt, um einen Stapel 1 von einer Transportvorrichtung in eine Arbeitsposition zu bringen, um eine Platte 2 aus dem Stapel 1 zu entnehmen, auf der Behandlungsposition 13 einer Behandlungsstation zu positionieren und nach der Bearbeitung wieder im Stapel 1 unterzubringen und um den Stapel 1 wieder auf die Transportvorrichtung zu laden. Das Plattenvereinzelungsmittel ist in drei verschiedenen mit a, b und c bezeichneten Funktionsphasen dargestellt.

Das Plattenvereinzelungsmittel weist eine Stapelschaufel 40 und einen Plattenschlitten 41 auf. Diese sind mit entsprechenden Antriebsmitteln und Steuermitteln in die folgenden Positionen bewegbar:

- a Die Stapelschaufel 40 unterfährt einen Stapel 1, der auf einem Transportmittel (nicht dargestellt) in einer Umladeposition 42 bereitgehalten wird. Die Stapelschaufel 40 bewegt den Stapel 1 von der Umladeposition 42 in eine Arbeitsposition 43 (waagrechter Doppelpfeil).
- b Die Stapelschaufel 40 wird in eine Höhe gebracht, derart, dass die aus dem Stapel 1 zu entnehmende Platte die gleiche Höhe hat wie der Plattenschlitten 41 (vertikaler Doppelpfeil).
- c Die zu entnehmende Platte 2 wird mit Hilfe des Plattenschlittens 41 in die Behandlungsposition 13 der Behandlungsstation befördert (horizontaler Doppelpfeil).

Für die Entfernung der Platte 2 von der Behandlungsposition 13, für die Wiedereingliederung der Platte im Stapel 1 und für die Verladung des Stapels auf das Transportmittel werden die oben skizzierten Schritte in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt.

5

Figur 6 zeigt die Mittel mit denen der Stapel 1 auf der in der Arbeitsposition 43 auf und ab bewegten Stapelschaufel 40 in eine Konfiguration gebracht wird, derart, dass eine Platte 2' aus dem Stapel 1 entfernbar und wieder in den Stapel integrierbar ist. Die Figur 6 ist eine Ansicht von links der Arbeitsposition 43 der Stapelschaufel 40, wie sie in der Figur 5 dargestellt ist. Die Mittel, die für die Vereinzelung einer Platte 2' mit dem Stapel 1 interagieren, sind zusätzlich zur Stapelschaufel 40 ein oberes und ein unteres Paar 50 und 51 von verschwenkbaren Unterlageteilen, die voneinander unabhängig ansteuerbar von einer Halteposition in eine Ruheposition schwenkbar sind. In der Halteposition untergreifen die Unterlageteile eines Paares 50 bzw. 51 von einander gegenüberliegenden Seiten je diejenige Platte 2 bzw. 2', die in einem auf der Stapelschaufel 40 positionierten Stapel 1 die entsprechende Höhe aufweist.

20

Das untere Paar 51 von Unterlageteilen ist auf einer Höhe angeordnet, derart, dass eine darauf aufliegende Platte vom Plattenschlitten (nicht dargestellt) erfassbar ist.

25

Figur 6 zeigt zwei mit a und b bezeichnete Funktionsphasen der Paare 50 und 51 von Unterlageteilen. Diese sind:

- 30 a Die Stapelschaufel 40 hebt den Stapel 1 auf eine Höhe derart, dass die über der zu entnehmenden Platte 2' positionierte Platte auf der Höhe des

oberen Paares 50 von Unterlageteilen positioniert ist. Das obere Paar 50 von Unterlageteilen wird von der Ruheposition in die Halteposition geschwenkt, während das untere Paar 51 von Unterlageteilen in der Ruheposition verbleibt.

5

- b Die Stapelschaufel 40 wird leicht gesenkt, sodass zwischen der auf dem oberen Paar 50 aufliegenden Platte und dem unteren Teil des Stapels ein Zwischenraum entsteht. Dann wird das untere Paar 51 von Unterlageteilen in die Halteposition geschwenkt, sodass die zu entnehmende Platte 2' auf diesen Unterlageteilen aufliegt, und die Stapelschaufel 40 wird nochmals leicht gesenkt. Die zu entnehmende Platte 2' ist nun von den benachbarten Platten derart getrennt, dass sie vom Plattenschlitten (nicht dargestellt) aus dem Stapel 1 entferntbar und nach einer Bearbeitung wieder in den Stapel integrierbar ist.

10

15

Mit den in der Figur 6 schematisch dargestellten Mitteln ist es auch möglich, in einem Stapel eine Lücke zu erzeugen, um darin eine Platte zu deponieren, oder in einem Stapel eine durch eine entfernte Platte erzeugte Lücke zu schliessen.

20

Die in den Figuren 5 und 6 dargestellten Stapelschaufel 40, Plattenschlitten 41 und Paare 50 und 51 von Unterlageteilen sind mit geeigneten Antriebsmitteln und mit geeigneten Steuermitteln ihrer Funktion entsprechend anzutreiben. Es ist für den Fachmann problemlos möglich, die notwendigen Antriebe und Steuermittel zu realisieren, sodass es sich erübrigt, diese in der vorliegenden Beschreibung im Detail zu beschreiben.

25

P A T E N T A N S P R Ü C H E

5

1. Verfahren zur Durchführung von grossen Zahlen von gleichen chemisch/-
biologischen Tests, wobei grosse Zahlen von verschiedenen Substanzen in
Kavitäten (3) von Platten (2) eingebracht werden, wobei Substanzen in
Kavitäten (3) von Platten (2) gelagert werden und wobei mit Substanzen
10 in Kavitäten (3) von Platten (2) Testreaktionen und Messungen durch-
geführt werden, indem die Platten (2) aufeinander folgenden Behand-
lungsstationen (12, 12.1, 20) zugeführt und die Substanzen in den Kavitä-
ten (3) der Platten (2) in den Behandlungsstationen (12, 12.1, 20) behan-
delt werden, dadurch gekennzeichnet, dass die Platten (2) als Platten-
15 stapel (1) gelagert, als Plattenstapel (1) manipuliert und als Plattenstapel
transportiert werden, wobei jeder Plattenstapel (1) eine Anzahl von auf-
einander positionierten Platten (1) und eine auf der obersten Platte (1)
positionierte Deckplatte (4) aufweist, und dass in den Behandlungsstation-
en (12, 12.1, 20) einzelne Platten (2) aus Stapeln (1) entnommen und
20 nach der Behandlung wieder in Stapeln (1) positioniert werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass jede Platte (2),
die aus einem Plattenstapel (1) entnommen wird nach einer Behandlung
25 wieder an derselben Stelle desselben Stapels (1) positioniert wird.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
dass jedem Stapel (1) ein spezifischer Lagerplatz in einem Lagerbehälter
30 (10) zugeordnet wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass als Platten (2) normierte Mikrotestplatten verwendet werden.
- 5 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Plattenstapel (1) mit Hilfe von individuell antreibbaren Transportmitteln (12) auf einem System von Schienen (33/34/35) und Weichen von einem Lagerbereich zu den Behandlungsstationen (12, 12.1, 20) und von einer Behandlungsstation (12, 12.1, 20) zu einer nächsten Behandlungsstation (12, 12.1, 20) transportiert werden.
10
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass Platten (2) für eine Vorwärmung vereinzelt werden und unmittelbar nach der Vorwärmung als Plattenstapel (1) inkubiert werden.
15
7. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Plattenstapel (1) für die Inkubierung durch einen Durchlaufinkubator (36) transportiert werden.
20
8. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 7, welche Vorrichtung Mittel zur Lagerung von Platten (2), eine Mehrzahl von Behandlungsstationen (12, 12.1, 20), Mittel zur Positionierung von Platten (2) in Behandlungspositionen (13) von Behandlungsstationen (12, 12.1, 20) und Mittel zum Transportieren von Platten (2) von der Lagerung zu den Behandlungsstationen (12, 12.1, 20) und zwischen den Behandlungsstationen (12, 12.1, 20) aufweist, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Mittel zur Lagerung der Platten (2) Stapellager sind, in denen Plattenstapel (1) einzeln und in frei wählbarer reihenfolge ein- und
25
30

auslagerbar sind, dass das Mittel zum Transportieren von Platten (2) ein Stapeltransportsystem zum individuellen Transport von Plattenstapeln (1) ist, dass die Vorrichtung zusätzlich mindestens ein Stapelmanipuliermittel (31) zum Ein- und Auslagern von Stapeln und zum Beladen und Entladen von Stapeltransportmitteln (12) aufweist und dass jeder Behandlungsstation (12, 12.1, 20) mindestens ein Plattenvereinzelungsmittel (32) zur freiwählbaren Entnahme einzelner Platten (2) aus einem Plattenstapel (1) und zur Repositionierung einzelner Platten (2) in einem Plattenstapel (1) zugeordnet ist.

10

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Mittel zur Lagerung von Plattenstapeln (1) Lagerbehälter (10) mit ausziehbare Tablaren (11) sind, wobei die Plattenstapel voneinander beabstandet auf den Tablaren (11) positionierbar sind.

15

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass eine Mehrzahl von Lagerbehältern (10) auf einer Schiene (30) beweglich angeordnet ist.

20

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Stapeltransportsystem ein Schienensystem (33/34/35) mit steuerbaren Weichen ist, auf dem individuell angetriebene Transportmittel (12) bewegbar sind.

25

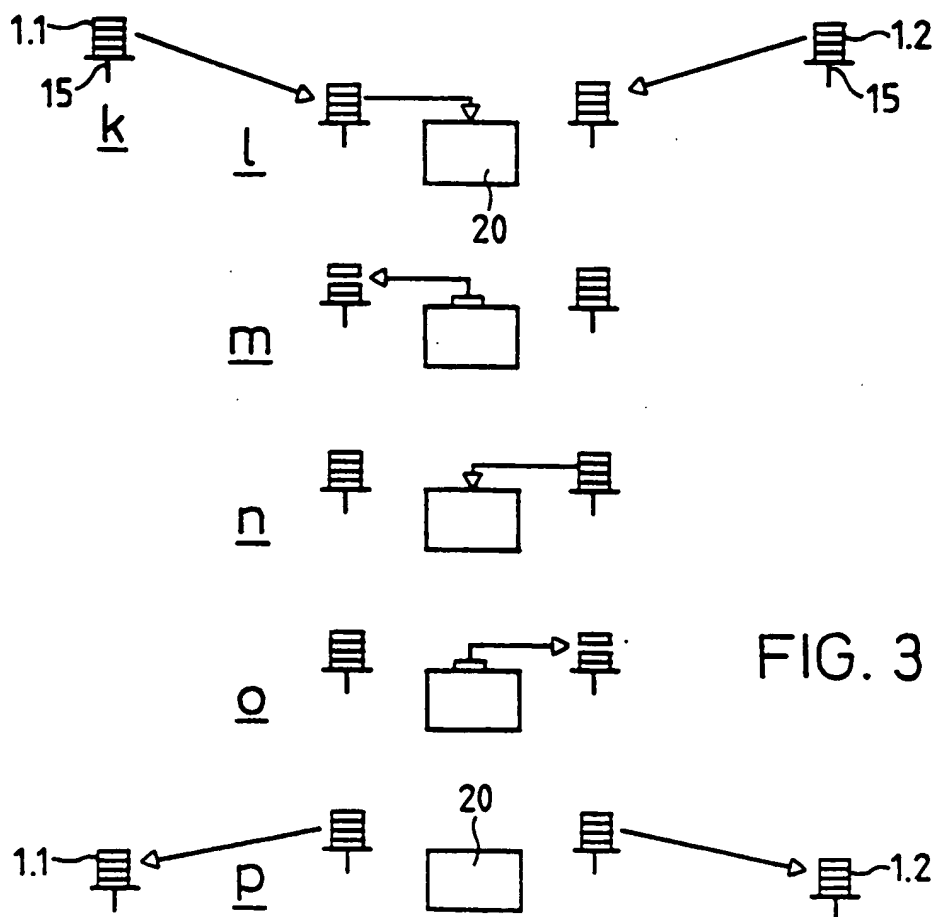
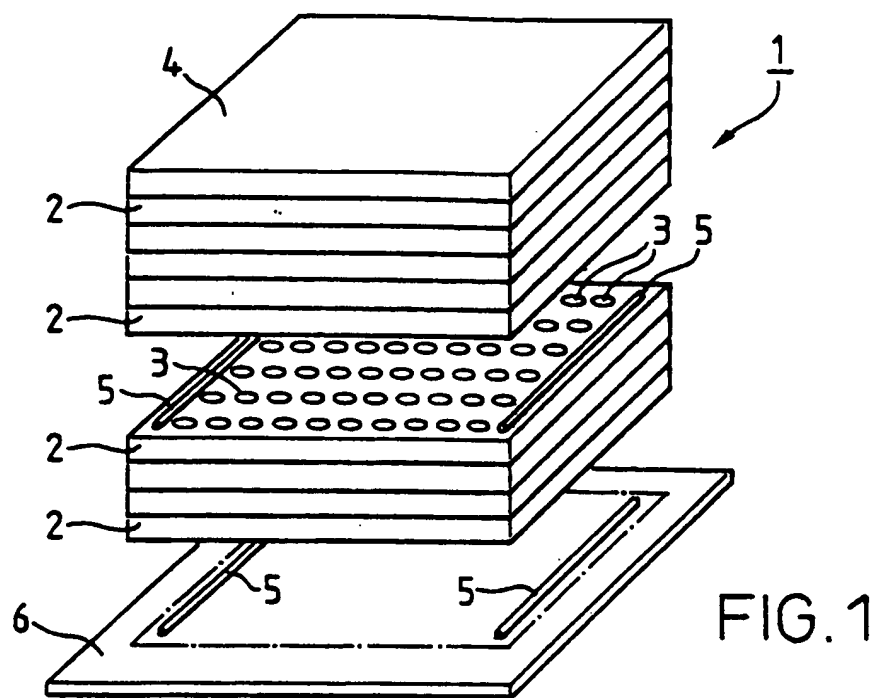
12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Schienensystem einen in sich geschlossenen Schienenstrang (33) aufweist.

30

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Stapelmanipuliermittel (31) einen Greifer aufweist, der von oben gegen ein ausgezogenes Tablar (11) bewegbar ist, mit dem ein Plattenstapel (1) erfassbar ist und der über ein Transportmittel (12) auf dem Schienensystem (33/34/35) bewegbar und auf dieses absenkbar ist.
14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, dass das mindestens eine Plattenvereinzelungsmittel (32) das jeder Behandlungsstation (12, 12.1, 20) zugeordnet ist, Mittel zur Entnahme einer beliebigen Platte (2) aus einem Plattenstapel (1) und zur Positionierung einer Platte (2) an einem beliebigen Platz in einem Plattenstapel (1) und Mittel zur Positionierung einer aus einem Stapel (1) entfernten Platte (2) in der Behandlungsposition (13) der Behandlungsstation aufweist.
15. Vorrichtung nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Plattenvereinzelungsmittel (32) eine Stapelschaukel (40) aufweist, mit der ein Stapel (1) in einer Umladeposition (42) von einem Transportmittel ladbar, in eine Arbeitsposition (43) bewegbar und in der Arbeitsposition (43) in verschiedene Höhen hebbbar ist.
16. Vorrichtung nach Anspruch 15, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Plattenvereinzelungsmittel (32) in der Arbeitsposition (43) mit der Stapelschaukel (40) kooperierendes oberes Paar (50) und ein ebensolches unteres Paar (51) von Unterlageteilen aufweist, wobei die Unterlageteile in eine Ruheposition und eine Halteposition schwenkbar sind.

17. Vorrichtung nach Anspruch 16, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Platten-
vereinzelmittel (32) einen zwischen der Behandlungsposition (13) der
Behandlungsstation und der Arbeitsposition (43) verschiebbaren Platten-
schlitten (41) aufweist.
- 5
18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 17, **dadurch gekennzeichnet**,
dass mindestens eine Behandlungsstation eine Vorwärmstation (12.1) ist
und dass dieser Vorwärmstation (12.1) ein Inkubator (36) nachgeschaltet
ist.
- 10
19. Vorrichtung nach Anspruch 18, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Inkuba-
tor (36) eine Durchlaufinkubator ist, durch den mindestens ein Schienen-
strang führt.
- 15
20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, **dadurch gekennzeichnet**,
dass mindestens eine der Behandlungsstationen ein von einer Eingangs-
stelle zu einer Ausgangsstelle führendes Plattentransportmittel aufweist
und dass dieser Behandlungsstelle ein erstes Vereinzelmittel zur
Positionierung von einzelnen Platten in der Eingangsstelle und ein zwei-
tes Vereinzelmittel zur Entfernung von einzelnen Platten von der
Ausgangsstelle zugeordnet ist.
- 20
- 25

1/5



2/5

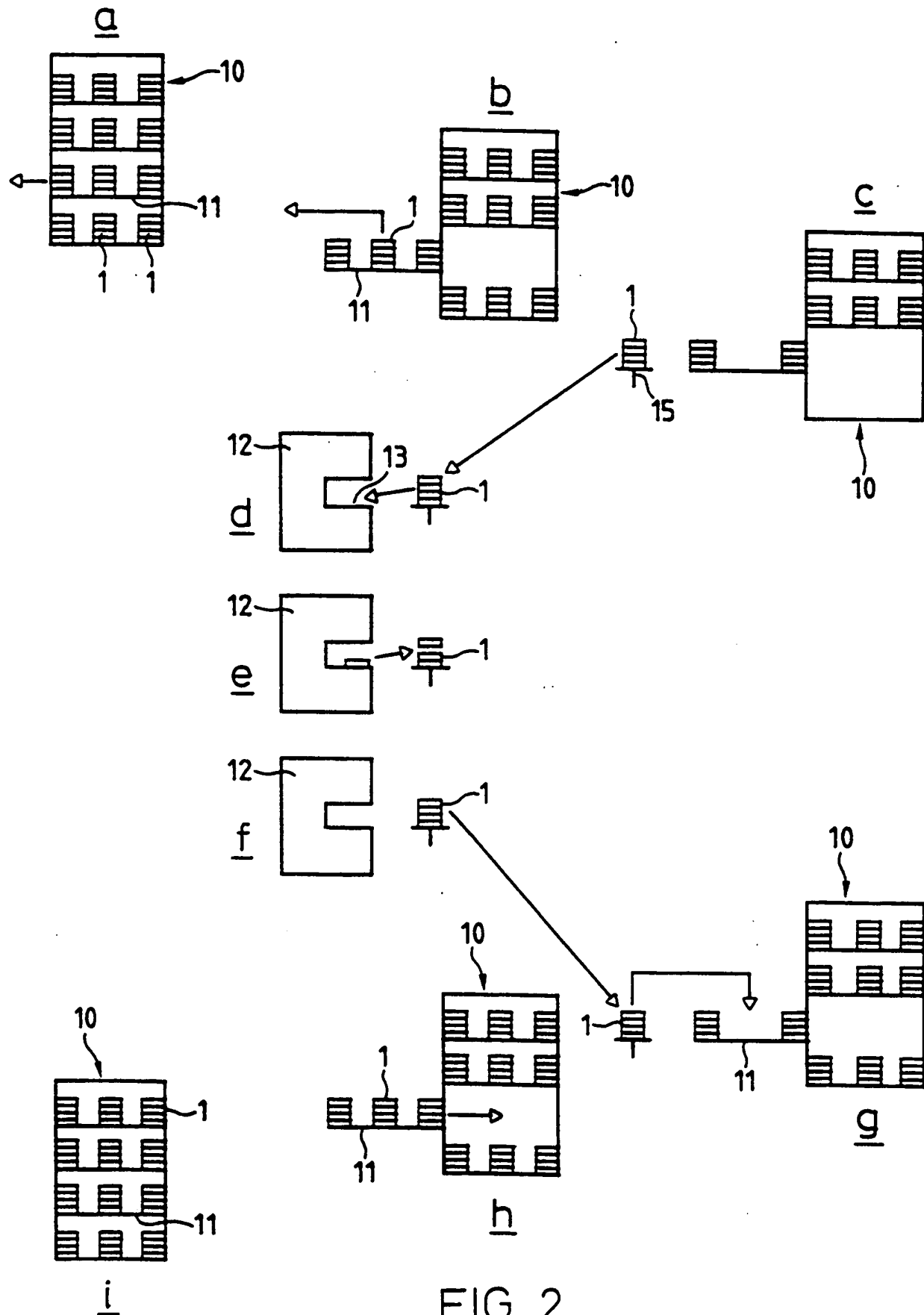


FIG. 2

3/5

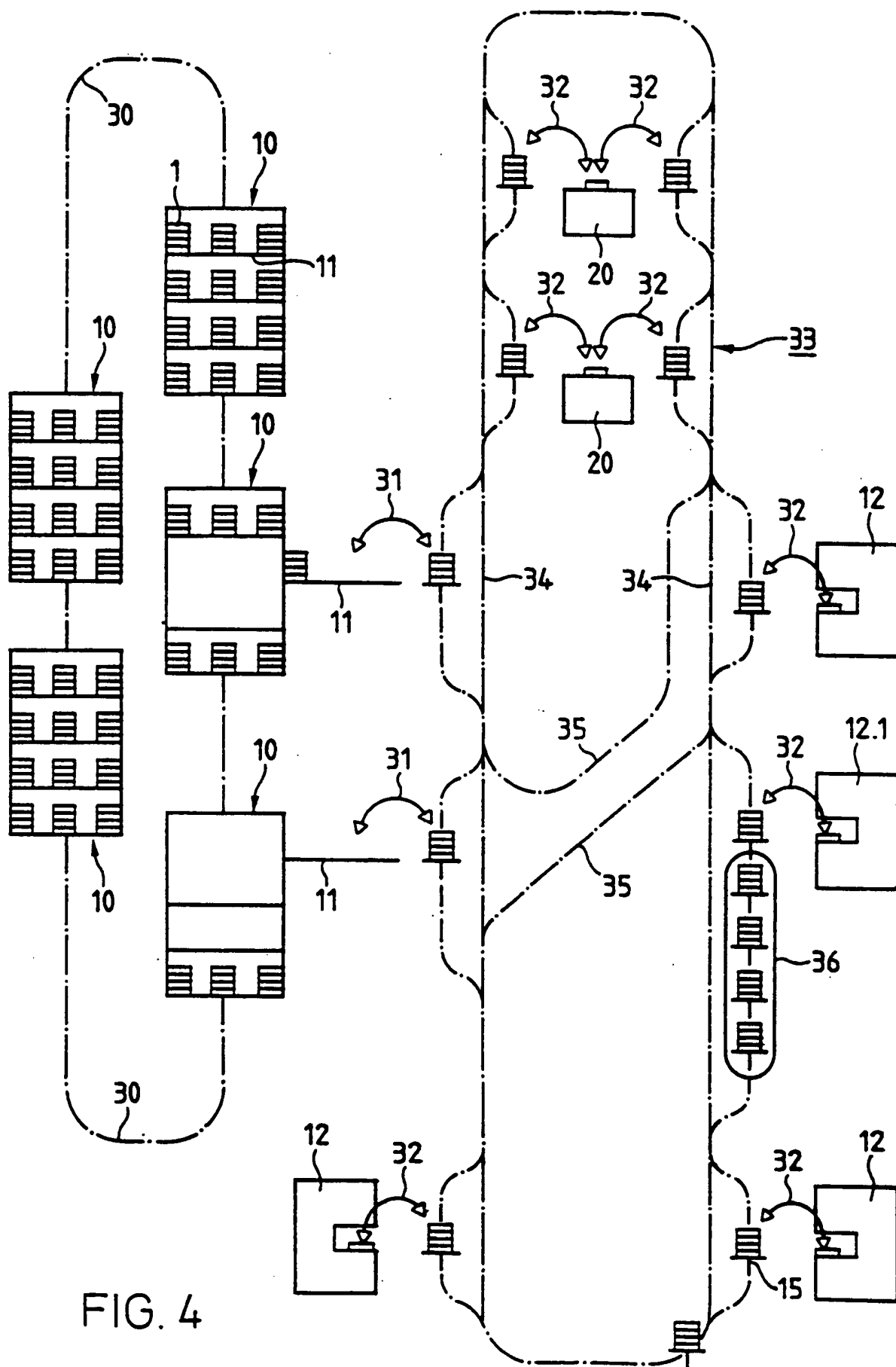
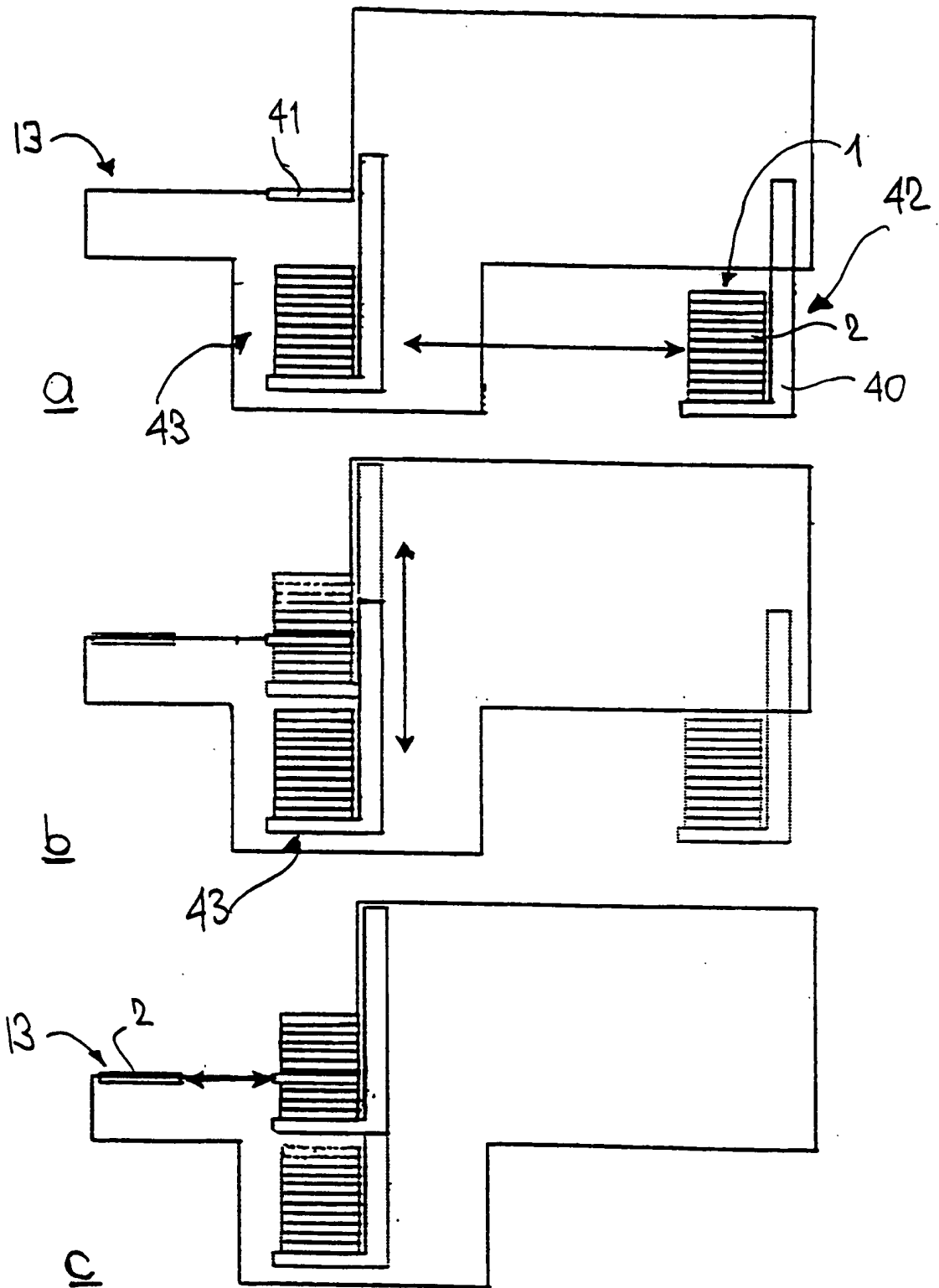
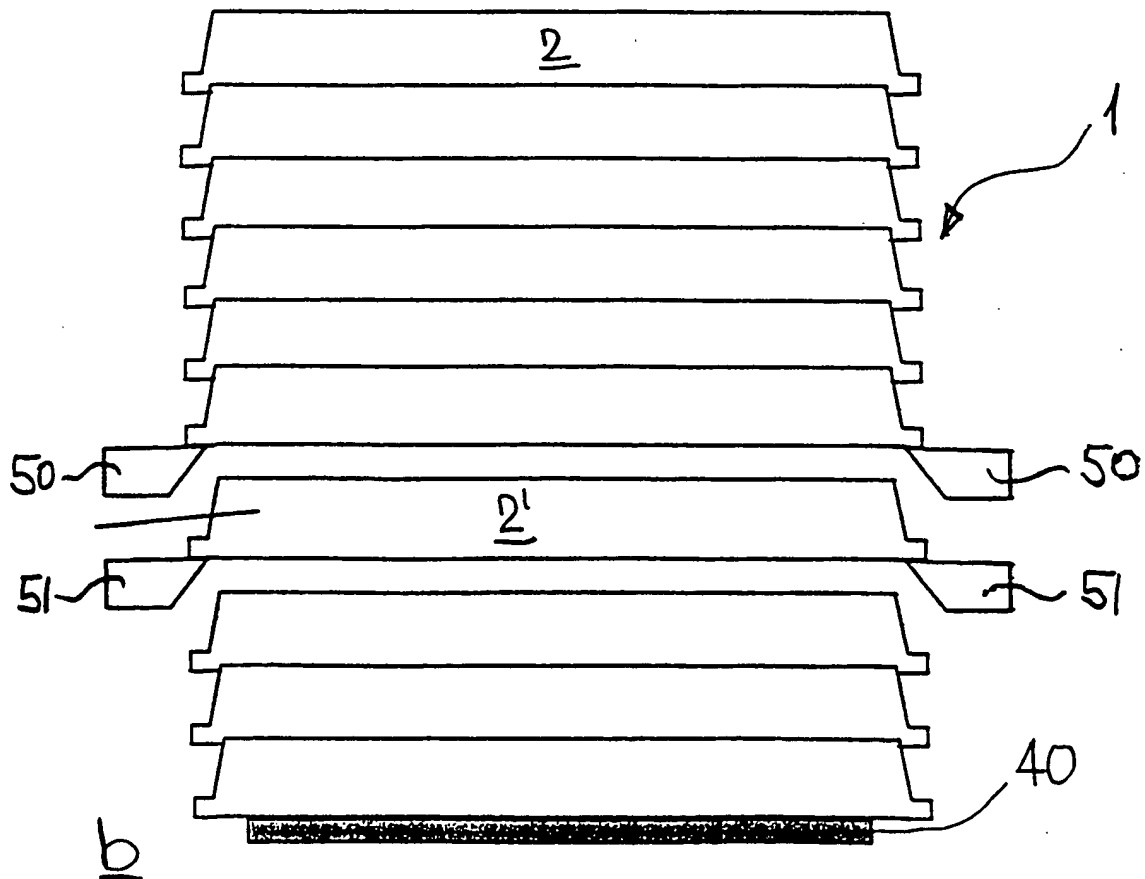
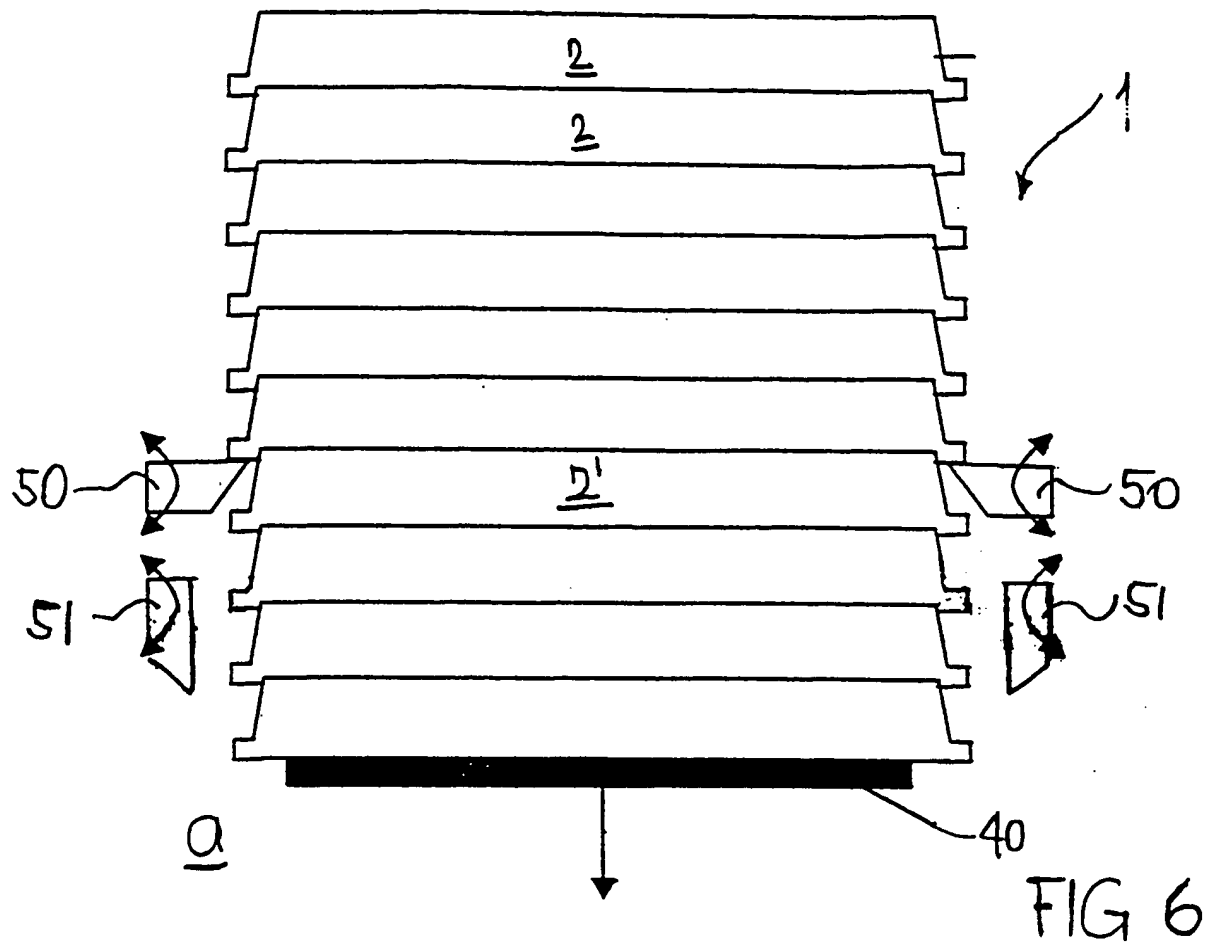


FIG. 4

FIG 5





A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 G01N35/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 079 528 A (HOECHST AG) 25 May 1983 see page 4, line 8 - page 5, line 9 ----	1-4
Y	FR 2 514 365 A (HOECHST AG) 15 April 1983 see the whole document ----	1-4
A	US 4 298 449 A (IDA HIDEAKI ET AL) 3 November 1981 see column 2, line 18-37; figure 4 ----	1,8
A	DE 32 46 274 A (OLYMPUS OPTICAL CO) 23 June 1983 see figures 14,15 ----	1-20
A	EP 0 759 406 A (VON FROREICH ANDRE DR) 26 February 1997 see column 1, line 3-16 -----	5,10-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.


Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 April 1999

Date of mailing of the international search report

26/04/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Müller, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/CH 99/00015

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0079528	A	25-05-1983	DE 3144081 A	19-05-1983
			DK 494382 A	07-05-1983
			JP 58081799 A	17-05-1983
FR 2514365	A	15-04-1983	NONE	
US 4298449	A	03-11-1981	JP 1312421 C	11-04-1986
			JP 55149826 A	21-11-1980
			JP 60038660 B	02-09-1985
			JP 1472097 C	27-12-1988
			JP 56061641 A	27-05-1981
			JP 63018701 B	19-04-1988
			DE 3017292 A	13-11-1980
			DE 3039647 A	07-05-1988
			US 4301116 A	17-11-1985
DE 3246274	A	23-06-1983	JP 1039551 B	22-08-1989
			JP 1555776 C	23-04-1990
			JP 58102155 A	17-06-1983
			JP 1019542 B	12-04-1989
			JP 1539045 C	16-01-1990
			JP 58102162 A	17-06-1983
			JP 1620912 C	09-10-1991
			JP 2044033 B	02-10-1990
			JP 58102161 A	17-06-1983
			US 4861554 A	29-08-1989
EP 0759406	A	26-02-1997	DE 59504156 D	10-12-1998

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 G01N35/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 079 528 A (HOECHST AG) 25. Mai 1983 siehe Seite 4, Zeile 8 - Seite 5, Zeile 9 ---	1-4
Y	FR 2 514 365 A (HOECHST AG) 15. April 1983 siehe das ganze Dokument ---	1-4
A	US 4 298 449 A (IDA HIDEAKI ET AL) 3. November 1981 siehe Spalte 2, Zeile 18-37; Abbildung 4 ---	1,8
A	DE 32 46 274 A (OLYMPUS OPTICAL CO) 23. Juni 1983 siehe Abbildungen 14,15 ---	1-20
A	EP 0 759 406 A (VON FROREICH ANDRE DR) 26. Februar 1997 siehe Spalte 1, Zeile 3-16 -----	5,10-12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. April 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26/04/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Müller, T

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/CH 99/00015

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0079528 A	25-05-1983	DE 3144081 A DK 494382 A JP 58081799 A	19-05-1983 07-05-1983 17-05-1983
FR 2514365 A	15-04-1983	KEINE	
US 4298449 A	03-11-1981	JP 1312421 C JP 55149826 A JP 60038660 B JP 1472097 C JP 56061641 A JP 63018701 B DE 3017292 A DE 3039647 A US 4301116 A	11-04-1986 21-11-1980 02-09-1985 27-12-1988 27-05-1981 19-04-1988 13-11-1980 07-05-1988 17-11-1985
DE 3246274 A	23-06-1983	JP 1039551 B JP 1555776 C JP 58102155 A JP 1019542 B JP 1539045 C JP 58102162 A JP 1620912 C JP 2044033 B JP 58102161 A US 4861554 A	22-08-1989 23-04-1990 17-06-1983 12-04-1989 16-01-1990 17-06-1983 09-10-1991 02-10-1990 17-06-1983 29-08-1989
EP 0759406 A	26-02-1997	DE 59504156 D	10-12-1998